

University of Groningen

Assessment and clinical implications of functional vitamin B6 deficiency

Minovic, Isidor

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2018

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Minovic, I. (2018). *Assessment and clinical implications of functional vitamin B6 deficiency*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. Rijksuniversiteit Groningen.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Nederlandse samenvatting

Dutch summary

Wereldwijd stijgt de levensverwachting en daarmee ook de kans op het ontwikkelen van leeftijdsgelateerde aandoeningen. Ouderdomsaandoeningen zoals hart- en vaatziekten behoren ook tegenwoordig nog tot de meest frequente doodsoorzaken, en worden verantwoordelijk geacht voor 32% van alle sterftegevallen.

De factoren die invloed kunnen hebben op het ontstaan van leeftijdsgelateerde aandoeningen zijn zeer divers en kunnen grofweg worden ingedeeld in endogene, erfelijke factoren en exogene factoren, waarvan leefstijl gerelateerde factoren wellicht de belangrijkste zijn. Bij deze laatste groep kan men denken aan veranderbare zaken zoals roken, consumptie van alcohol, sporten en zeker ook voeding. Ons voedingspatroon wordt in toenemende mate erkend als een belangrijke factor die kan bijdragen aan een langer en gezonder leven. Een prominent onderdeel van gezonde voeding zijn vitamines. Veel vitamines zijn zogenaamde essentiële vitamines, wat betekent dat ons lichaam deze niet zelf kan maken en dat we dus in belangrijke mate afhankelijk zijn van ons dieet om een adequate status van deze vitamines te bereiken. Een voorname biologische functie van vitamines is het ondersteunen van talloze biochemische omzettingen in ons lichaam (metabolisme), waardoor schadelijke stoffen efficiënt kunnen worden afgebroken en essentiële stoffen snel en in voldoende hoeveelheid kunnen worden gevormd. Een tekort aan een vitamine kan dus verschillende metabole processen ontregelen, met mogelijk verstrekende gevolgen voor het risico op leeftijdsgelateerde aandoeningen en overlijden. Deze kennis heeft geleid tot een toename van het gebruik van veelal niet-voorgeschreven vitaminesupplementen (zelfzorg-supplementen), met vaak als doel het algemeen welbevinden te verbeteren en soms ook om de symptomen en ontwikkeling van een al aanwezige aandoening te verminderen of het ontstaan van een aandoening te voorkomen of uit te stellen. Deze zelfzorg-supplementen worden helaas echter vaak gebruikt zonder dat er sprake is van een vitaminetekort. Het verdient dus aanbeveling om in kaart te brengen welke groepen mensen risico lopen op het ontwikkelen van vitaminetekorten en wat op de lange termijn de mogelijke (sub)klinische gevolgen van deze tekorten zouden kunnen zijn, om erachter te komen welke groepen baat zouden kunnen hebben bij vitaminesupplementen. Echter, het gebruik van vitaminesupplementen is niet zonder risico. Een overschot aan bepaalde vitamines kan namelijk tevens schadelijk zijn. Een recent voorbeeld hiervan is Sven Kramer, bij wie door het gedurende een lange periode innemen van hoge doseringen vitamine B6, een teveel aan vitamine B6 ontstond, met als gevolg

tijdelijke schade aan de zenuwen. Kortom, het is belangrijk om het risico op het ontwikkelen van vitamine-overschotten te verkleinen. Een manier om dit te bereiken is om in populaties die veel vitaminesupplementen gebruiken, te onderzoeken of de inname van deze supplementen wetenschappelijk gerechtvaardigd is.

Een groep mensen die veelvuldig vitaminen slikt en dus risico loopt op het ontwikkelen van vitaminen-gerelateerde toxiciteit, zijn patiënten met fibromyalgie en het chronisch vermoeidheidssyndroom. In **hoofdstuk 2** hebben wij de beschikbare literatuur over vitaminen en mineralen bij deze patiëntengroepen geanalyseerd en hebben wij aangetoond aan dat het tot nu toe uitgevoerde onderzoek naar een mogelijk verband tussen vitaminen en de ziekteactiviteit van fibromyalgie en het chronisch vermoeidheidssyndroom laag van kwaliteit is en dat er op basis van dit onderzoek geen duidelijk verband tussen vitaminen en ziekteactiviteit aanwijsbaar is. Hiermee hebben wij laten zien dat er vooralsnog geen goede wetenschappelijke basis bestaat voor het gebruik van vitaminesupplementen ter verlichting van de symptomen van fibromyalgie en het chronisch vermoeidheidssyndroom.

Een van de vitaminen die veelvuldig in verband is gebracht met leeftijdsgerelateerde aandoeningen in de algemene bevolking, is vitamine B6. Vanwege het feit dat vitamine B6 in relatief hoge hoeveelheden voorkomt in onze voeding, is een uitgesproken vitamine B6-tekort (deficiëntie) relatief zeldzaam in de Westerse algemene bevolking. Desalniettemin hebben studies laten zien dat er een verband bestaat tussen een lage vitamine B6 concentratie in bloedplasma, welke een indicator is voor een lage vitamine B6 status in een individu, en een hoog risico op hart- en vaatziekten en daaraan gerelateerde sterfte. Hoewel sommige studies suggereerden dat dit een direct verband was, leverden andere studies aanwijzingen dat dit verband verklaard zou kunnen worden door chronische laaggradige ontsteking, waarbij ontsteking zowel de vitamine B6 concentratie als het risico op hart- en vaatziekten zou kunnen beïnvloeden. Om hier meer duidelijkheid over te scheppen, hebben wij in **hoofdstuk 3** in een grote Noord-Nederlandse populatiestudie de mogelijke relatie tussen vitamine B6 status en het ontstaan van hart- vaatziekten onderzocht, met de nadruk op een mogelijke invloed van chronische ontsteking. We vonden dat een lagere vitamine B6 status, onafhankelijk van chronische ontsteking, geassocieerd was met een hoger risico op hart- en vaatziekten in vrouwen, maar niet in mannen. De mechanismen die hieraan ten grondslag zouden kunnen liggen, zijn onbekend en zullen moeten blijken uit toekomstig onderzoek.

Hoewel vitamine B6 deficiëntie zelden voorkomt in de algemene bevolking, zijn er bepaalde groepen die verhoogd risico lopen op het ontwikkelen van een tekort aan het vitamine. Tot deze groep behoren niertransplantatiepatiënten. Twee kleine studies uit de jaren '80 hebben laten zien dat niertransplantatiepatiënten een lagere vitamine B6 spiegel in bloed hebben dan gezonde controles, maar het vóórkomen van vitamine B6 deficiëntie en de mogelijke langetermijnevolgen daarvan waren onbekend. In **hoofdstuk 4** hebben wij laten zien dat ongeveer eenderde van de stabiele niertransplantatiepatiënten, ondanks een adequate inname, een vitamine B6 deficiëntie hebben. Belangrijker nog, patiënten met een vitamine B6 deficiëntie hadden een hoger risico op voortijdig overlijden ten gevolge van hart- en vaatziekten, in vergelijking met patiënten die deze deficiëntie niet hadden. Verder hebben we in **hoofdstuk 5** een verdiepingsslag gemaakt door in dezelfde populatie niertransplantatiepatiënten te laten zien dat een vitamine B6 deficiëntie, gemeten aan de hand van de vitamine B6 concentratie in bloedplasma, geassocieerd is met een ontregeling van intracellulaire vitamine B6-afhankelijke metabole processen. Dit hebben wij gedaan door de ratio twee stoffen in bloedplasma, het substraat (3-hydroxykynurenine) en het product (xanthureenzuur) van een vitamine B6-afhankelijk enzym, die de activiteit van het enzym en dus de intracellulaire beschikbaarheid van vitamine B6 benadert, te vergelijken met vitamine B6 concentraties in het plasma. Op de lange termijn was een lage intracellulaire beschikbaarheid van vitamine B6, ook wel lage functionele vitamine B6 status genoemd, in niertransplantatiepatiënten gerelateerd aan een hoger risico op voortijdig overlijden ten gevolge van kanker en infectieuze oorzaken.

Om de klinische relevantie van een vitamine B6 deficiëntie in niertransplantatiepatiënten beter te kunnen begrijpen, is het van belang de (sub)klinische effecten van stoffen die betrokken zijn bij vitamine B6-afhankelijke metabole processen, te onderzoeken. Een van deze processen is de afbraak van het aminozuur tryptofaan via het zogenaamde kynurenine systeem, waartoe ook de eerder genoemde stoffen 3-hydroxykynurenine en xanthureenzuur behoren. In **hoofdstuk 6** hebben wij een eerste stap gezet naar het verduidelijken van de mogelijke (sub)klinische effecten van stoffen die deel uitmaken van het kynureninesysteem door de relatie tussen tryptofaan, kynurenine en 3-hydroxykynurenine gemeten in bloedplasma en urine en het risico op voortijdig overlijden in niertransplantatiepatiënten te evalueren. We hebben aangetoond dat er een relatie bestaat tussen hogere concentraties kynurenine en 3-hydroxykynurenine in plasma en een hoger

risico op het teloor gaan van de functie van een getransplanteerde nier en op algehele sterfte. De componenten van het kynurenine systeem lijken dus klinisch relevante langetermijneffecten te hebben in deze groep patiënten. Het verdient dan ook aanbeveling de effecten van een vitamine B6 deficiëntie op dit metabole systeem beter in kaart te brengen, temeer omdat een verlaagde nierfunctie, zoals veelal het geval is bij niertransplantatiepatiënten, bijdraagt aan het vertraagde eliminatie van de componenten van het kynurenine systeem uit het lichaam.

De algemene conclusie van dit proefschrift is dat de relevantie van vitaminesupplementen mogelijk aanzienlijk verschilt tussen verschillende populaties. Meer specifiek hebben we gesteld dat de studies naar een verband tussen vitaminen en de ernst van fibromyalgie en het chronisch vermoeidheidssyndroom van onvoldoende kwaliteit zijn om een duidelijke wetenschappelijke basis te creëren voor het gebruik van vitaminesupplementen bij deze patiënten. Verder concluderen we dat een (een functionele) vitamine B6 deficiëntie lijkt te predisponeren voor morbiditeit en mortaliteit, mogelijk deels door beïnvloeding van het klinisch-relevante kynurenine systeem, met name bij een substantieel aantal vrouwen uit de algemene bevolking, en bij een nog groter deel van de niertransplantatiepatiënten. Met name niertransplantatiepatiënten, waarbij er sprake is van een functionele vitamine B6 deficiëntie, zouden dus wellicht baat kunnen hebben bij vitamine B6 supplementen. Om hier meer zekerheid over te verkrijgen, is het belangrijk om in een gerandomiseerde prospectieve interventiestudie te onderzoeken in hoeverre het corrigeren van een vitamine B6 deficiëntie in deze groep kan leiden tot een verlaging van het risico op leeftijdsgerelateerde aandoeningen en voortijdig overlijden. Verder zou het interessant en nuttig zijn om meer inzicht te verkrijgen in wat er precies met vitamine B6 gebeurt in het lichaam van niertransplantatiepatiënten, om zo de oorzaak of oorzaken van de veelvoorkomende doch onbegrepen vitamine B6 deficiëntie in deze groep aan het licht te brengen.

